

DEUTSCHLAND

BUNDESREPUBLIK (1) Offenlegungsschrift ® DE 42 03 306 A 1

(51) Int. Cl.5: A 61 K 9/12 A 61 K 9/127



PATENTAMT

Aktenzeichen: P 42 03 306:3

Anmeldetag: ~ 6. 2.92 · ·

Offenlegungstag: 12. 8.93

(71) Anmeider:

IG Sprühtechnik GmbH, 7867 Wehr, DE

(74) Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5047 Wesseling

(72) Erfinder:

Bauer, Kurt H., Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE; Warnke, Gieselher, Dr., 7881 Herrischried, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Asthma oder Pulmonal-Aerosolzubereitungen mit Lecithin

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Aerosolzubereitung, die neben den gebräuchlichen antiasthmatischen Wirkstoffen Lecithine oder Phospholipide als Hilfsstoffe enthält, ein Verfahren zur Herstellung von Aerosoldosen, die solche Aerosolzubereitungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Sprühaerosole.

SEST AVAILABLE COPY

ш

Beschreibung 1 5 2 2 2 2 3

N. 144 - N. 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Aerosolzubereitung, die neben den gebräuchlichen antiasthmatischen Wirkstoffen Lecithine oder Phospholipi- 5 de als Hilfsstoffe enthält, ein Verfahren zur Herstellung von Aerosoldosen, die solche Aerosolzubereitungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Sprühaerosole:

Die Verwendung von Sprühaerosolen hat sich bei der Behandlung von Asthma, allergischer Bronchitis und anderer Atemwegserkrankungen als besonders vorteilhaft erwiesen. Insbesondere bei der Behandlung von Atemnot haben sie sich bewährt. Durch einen in die Mundöffnung gerichteten Sprühstoß kann sich der Patient eine Menge an Wirkstoff(en) verabreichen, wobei die Wirkstorie je nach Teilchengrobe in Mund- und Rachenraum zur roll enthalten. Werden bzw. in die Luftröhre, die Brons zur Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Aerosol-

der Regel einen oder mehrere Wirkstoffe als Suspensio- auch die Umweltverträglichkeit der Sprays verbessert nen in mikronisierter Form, aber auch in gelöster Formen mewird. And the bestellt Werden den Aerosolzubereitungen neben den Wirkstoffen noch Lecithine zugesetzt, so bilden sich beim Versprühen lungengewebs- und schleimhautfreundliche 25 sein: Liposome, die den Wirkstoff enthalten. Bei derartigen Aerosolzubereitungen, die unter Verwendung der physiologisch inerten, nicht brennbaren und daher in solchen Fällen besonders bevorzugten Fluorkohlenwasserstoffe als Treibmittel formuliert werden, treten ver- 30 schiedene Probleme auf. Bei den üblicherweise als Treibgase verwendeten Fluorchlorkohlenwasserstoffen wie Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan und Dichlorfluormethan liegt die Aerosolzubereitung we-edgen der schlechten Wasserlöslichkeit dieser Treibgase 35: als heterogene Dispersion, z. B.:: Suspension, Emulsion " 1. ... oder einem Gemisch dieser beiden Systeme vor. Ist ein Wirkstoff weder in Wasser noch in den Treibgasen löslich, dann wird er in dieser Zubereitung emulgiert bzw. suspendiert und nicht gelöst vorliegen. Um einer Inho- 40 mogenität bei der Applikation vorzubeugen, muß durch intensives Schütteln vor jeder Inhalation für eine ausreichende Gleichmäßigkeit des Aerosols gesorgt werden. Die Feinheit solcher Emulsionen oder der Suspensionen bzw. der suspendierten Partikel bestimmt nämlich nicht 45 nur die Dosiergenauigkeit, sondern auch die Lungengängigkeit und damit die therapeutische Wirksamkeit in entscheidendem Maße.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Nachteile dieser aus dem Stand der Technik bekannten Sprü- 50 haerosole zu beseitigen. Es sollte deshalb vorzugsweise keine praktisch klare, homogene, kolloid- oder molekulardisperse Lösung bereitgestellt werden.

Es wurde überraschend gefunden, daß bei Ersatz der 📳 Fluorchlorkohlenwasserstoffe als Treibgas durch Dime- 55 thylether die Formulierungen praktisch als homogene, molekulardisperse Lösungen zu erhalten sind. Die obengenannten Nachteile entfallen. Von besonderer Bedeutung ist weiterhin, daß Dimethylether aufgrund seiner geringen Lipophilität bzw. wegen seiner Hydrophilität 60 zu einer verbesserten Resorption des Wirkstoffs beiträgt. Eine weitere Verbesserung der erfindungsgemä-Ben Formulierungen wird durch den Zusatz von Wasser oder hydrophilen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, beispielsweise Ethanol, erzielt. Ethanol kann aber auch 65 ganz oder teilweise durch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerol oder Etheralkohole, wie beispielsweise Polyethylenglykol, ersetzt werden. Diese

Zusätze verbessern die physiologische Unbedenklichkeit und erhöhen darüber hinaus auch die Lungenverträglichkeit des Therapeutikums. Weiterhin können als Resorptionsförderer und als lipophile Lösungsmittel auch noch Stoffe wie mittelkettige Triglyceride (z. B. Miglyol, Myritol), Fettsäureester niederer Alkohole (z. B. Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Ethyloleat). und teilacetylierte Glyceride (z. B. Laurylacetylglycerid), vorzugsweise Rizinusöl bzw. ein lipophiles oder amphiphiles Agenz, beispielsweise Tween 80 (Polysorbat 80) oder Tween 20 (Polysorbat 20), Span oder Arlacel 20 (Sorbitan-Fettsäureester), Triacetin, DMSO, PEG, Glycerol-fettsäurerester oder ähnliches in Mengen von etwa 5-20%, bezogen auf die Wirkstoffdosis, eingesetzt relativ genau dosierte und als Aerosol feinst zerstäubte 15 werden. Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen noch Cholesterol und/oder Tocofe-

chien und schließlich in die Alveolen gelangen. zubereitungen besteht darin, daß durch die Verwendung Antiasthmatische Aerosolzubereitungen enthalten in 200 des Dimethylethers anstelle der FCKW-Treibmittel

> Die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen können beispielsweise folgendermaßen zusammengesetzt

Wirkstoff of the control of the cont	0,05 - 5,0%
Sojalecithin S-100 (Lipoid)	8,0-14,0%
Cholesterol Marine 19	0,5-4,0%
Tocoferol	
Wasser	ad 100.0%
Ethanol (96%ig)	ធ្វាក់កំណុងកំណង់ :
el la la la margina di este di la	or the in the property
Wirkstoff View 5 700 Lecus	0,05 - 5,0%
Eilecithin	
Cholesterol	0,8-1,6%
Cholesterol Tocoferol	0,5%
Wasser	ad 100%
Wasser grant Ethanol	30,0-35,0%
Rizinusöl	0,3%
ata garage garage and a second	Will to Profe to
-1 for x^{m_1} , x^{m_2} , x^{m_1} , x^{m_2} , x^{m_2} , x^{m_2} , x^{m_2}	Jan Grade 196
Wirkstoff	0,05 5,0%
Lecithin The Control of the Control	0,5-2,0%
Tocoferol	0.2 - 1.0%
	30,0-60,0%
Ethanol	20,0-40,0%

Eine typische Zubereitung der erfindungsgemäßen Aerosollösung setzt sich folgendermaßen zusammen: The Boll of the same was a surple same well as the

, Wirkstoff	0,05-5%
Sojalecithin S 100 (Lipoid)	11,630%
Cholesterol	1,163%
Tocoferol	0,581%
Wasser	ad 100%
Ethanol (96%ig)	36,047%

Als Wirkstoffe können in den erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt werden: Beclomethason (0.1-1.0%), Budesonid (0.1-1.0%), DNCG (1.0-5.0%), Fenoterol (0.1-1.0%), Ipratropiumbromid (0.05-0.5%), Salbutamol (0.2-1.0%), Reproterol (0,5-2,5%) und Terbutalin (1,0-2,5%). Auch Mischun-

thason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann.

7. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur entspricht: Tulifone werespress to the Still State of the Asset

THE STATE OF THE S	
Wirkstoff-uit of the second second 0,05-5,0%	
Eilecithin 1851. Note that the control of the 16,0 \$8,0%.	
Cholesterolic 70% 2 1 25% 1968 45% 0.8 -41.6 % 19 10 10	,
Tocoleton authorisest Mis mag your . TO 50% With the	
Wasser ad 100%	•
Fthanol 30.0 35.0%	
Ethanol 30,0—35,0% Rizinus 0,3% Ethanol 0,3%	:
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O	

with the adoption to the first of the district Gewichtsprozenten der Füllstoffmenge betragen. Vor- Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol teilhafterweise liegt die Dimethylethermenge zwischen 36 und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclome-100 und 200 Gewichtsprozent pro Füllstoffmenge. Das 20 thason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG Gewichtsverhaltnis zwischen Wirkstofflösung und Diund Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol

> gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur ent-25 nd cesprichter werdt warenderdak blad oederweget yn haaddin it it d

ing der met die den Vierwech emindem. Det dieretriger

bur Inicharf agen mich. Umm newalborethen und

Wirkstoff nath week har to set the .0,05 - 5,0% or the	
L'ecithing late bour noussing all comp 0,5-2,0% angole.	. ≰
Tocoferol .08-3 8788 78-10 0,2-1,0%	
Wasser 1 30,0 - 60,0% 20,0 - 40,0% 20,0 - 40,0%	
Fthanol 20.0—40.0%	î s
Taibagsa de la composición del composición de la composición de la composición de la composición del composición de la c	,

wobei als WirkstoffiBeclomethason, Budesonid, DNCG, 18, 13 Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclomethason and Salbutamol; DNCG and Fenoterol, DNCG che i oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkonor und Reproterol, DNCG und Salbutamolioder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann, 15

9. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1. dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur: entspricht: with this makes and the first meaning the search of

Op.10111		
Character restraine also to sea contractification of	45	1.1
Wirkstoff 2 756 456 45 76 76 100 1.0,05 - 5%	3	. 4
Sojalecithin'S 100 (Lipoid) 11,630%	٠.	•
Cholesterol 1;163% Tocoferol 0,581%		
Tocoferol 0,581%	٠.	
Wasser ad 100%		
Wasser ad 100% Ethanol (96%ig) 36,047%	r.:	
าธรรร จระบบของ ศรีตะเราะวันสายวันสายวัน การ และเส้น เป็น	*	•

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, zugsweise zwischen 1:1 und 1:2 beträgt. 3 1 1 1 1 Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclomegekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur ent- 55 thason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG (hornay of the one of the representation of the second salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann.

10. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

11. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und Prophylaxe von Atemnot bei Atemwegserkrankungen wie Asthma oder allergischer Bronchitis.

gen aus Beclomethason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid können vorteilhafterweise eingesetzt werden.

Als Lecithine bzw. Phospholipide können außer den 5 obengenannten weiterhin Difettsäurephosphatidylcholine, Difettsäurephosphatidylglycerol, Dipalmitoylphosphatidylcholin und Stearoylpalmitoylphosphatidylglyce-

rol eingesetzt werden.

Ein vorgegebenes Füllgewicht, z. B. 3 Gramm dieser 100 100 Zubereitung (Lösung), werden unter Einhaltung der vorgeschriebenen Füllgenauigkeit durch das Ventil einer luftdicht verschlössenen (vercrimpten) Aerosoldose eingefüllt. Anschließend wird unter Druck der verflüssigte Dimethylether durch das Ventil eingebracht. Die 15 Menge an nachzufüllendem Dimethylether richtet sich nach dem Sollgewicht. Sie kann zwischen 50 bis 300 wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, methylether beträgt folglich zwischen 1:0,5 und 1:3, wind lpratropiumbromideingesetzt werden kannachten vorzugsweise zwischen 1:1 und 1:2. Auf der beine der benoteigen der

Patentansprüche

1. Aerosolzubereitung bestehend aus einem oder mehreren antiasthmatischen Wirkstoffen sowie Leta od cithinen bzw. Phospholipiden als Surfactantada-(e:00 durch gekennzeichnet, daß es als Treibmittel Dig 30T methylether und gegebenenfalls noch Zusatzstoffe enthält.

2. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoffe Lösungsmittel wie Wasser und/oder Alkohol zugegeben wer- 35 den. Nega.

3. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprühol Ethanol und/oder Propylenglykol, Glycerol -

oder Polyethylenglykol zugegeben wird.

4. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis/3] dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich: ein Resorptionsförderer, vorzugsweise Rizinusöl oder ein lipophiles oder amphiphiles Agenz, beispielsweise Tween 80 (Polysorbat 80) oder Tween 45, 20 (Polysorbat 20), Span oder Arlacel 20 (Sorbitan-Fettsäureester), Triacetin, DMSO, PEG oder Glycerol-fettsäurerester zugegeben wird.

5. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Ge- 50 wichtsverhältnis von Wirkstofflösung zum Treibmittel Dimethylether zwischen 1 :0,5 und 1 : 3, vor

6. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch spricht: 1000 f. 35200

0,05 — 5,0%
8,0 — 14,0% 22,
0,5 — 4,0%
0,3 - 1,0%
ad 100,0%
26,0-42,0%
65

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbütalin oder auch eine Mischung aus Beclome- Leerseite -

the legislation that are also the

the first two are given a consequence with

Samuel Branch

Service County Text Beacoust Tests of the Service County Service C

W' no a march town

and the state of t

. C.N-

But Microsoft and the control of the

THIS PAGE BLANK (USPTO)